

Analýza dat v neurologii

XIX. Statistické testy pro četnosti kategorií – binomické a Poissonovo rozdělení

V minulém díle seriálu jsme ukončili výklad statistických testů zaměřených na hodnocení hypotéz o průměru, mediánu a rozptylu různých rozdělení. Závěrečný přehled v díle XVIII shrnuje parametrické i neparametrické testy a dané téma zdánlivě ukončuje. To ale platí pouze pro spojitá data, u kterých je odhad průměru nebo mediánu standardní statistickou sumarizací. Statistické testy a obecně metody induktivní statistiky můžeme ovšem použít i na všechny typy dat, u kterých je aplikace již probíraných testů (např. t-testu) nesmyslná. Typickým příkladem je hodnocení četností kategorií nebo četnosti jevu (jevů), pro které potřebujeme jinou sadu testů, specifických pro zde používaná rozdělení.

Připomeňme si, že sledování četností lze modelovat pomocí binomického rozdělení nebo Poissonova rozdělení (díly VIII–IX našeho seriálu).

- **Binomické rozdělení** popisuje četnost výskytu náhodného jevu v n nezávislých pokusech, v nichž má tento jev stále stejnou pravděpodobnost nastání. Binomické rozdělení tedy popisuje výskyt daného jevu (X) s tím, že na číselné ose x vynášíme, kolikrát tento jev v opakovaných pokusech nastal. Učebnicovým příkladem je hod mincí, kde sledujeme, zda a kolikrát padne líc. Hodíme-li celkem pětkrát ($n = 5$), pak líc nemusí nutně padnout ani jednou a nejvíce může padnout právě pětkrát. Na ose x budou tedy diskrétní hodnoty 0, 1, 2, 3, 4 a 5 a pravděpodobnost, že nastane konkrétní hodnota, můžeme zjistit pomocí binomického rozdělení, pokud jsou splněny jeho předpoklady. Jednotlivé hody mincí musí být vzájemně zcela nezávislé a pravděpodobnost nastání sledovaného jevu se v opakovaných pokusech nesmí měnit. U běžné mince v běžných podmínkách je tato pravdě-

podobnost 0,5 a obecně ji označujeme p , při popisu cílové populace potom π . Hodnota π je tak parametrem binomického rozdělení a určuje pravděpodobnost nastání jevu v jednotlivých experimentech. Ty musí být nastaveny tak, aby byla možná již jen jedna další možnost, tedy jev opačný nastávající s pravděpodobností $1 - \pi$.

- **Poissonovo rozdělení** je modelem pro výskyt jevů, které se náhodně vyskytují v čase nebo v prostoru s neměnnou pravděpodobností. Počítáme-li např. mutované kolonie bakterií na Petriho misce, předpokládáme, že pravděpodobnost mutace každé jednotlivé bakterie v průběhu experimentu je stejná a výskyt mutací je zcela náhodný. Jsou-li splněny tyto předpoklady, můžeme pomocí Poissonova rozdělení modelovat výskyt i častých jevů, ačkoli učebnicovou aplikací je sledování jevů vzácných.

L. Dušek, T. Pavlík,
J. Koptíková

Institut biostatistiky a analýz
Masarykova univerzita, Brno



doc. RNDr. Ladislav Dušek, Dr.
Institut biostatistiky a analýz
Masarykova univerzita, Brno
e-mail: dusek@cba.muni.cz

vou aplikací je sledování jevů vzácných. Cílem hodnocení je odhad střední hodnoty počtu jevů (sledovaných kategorií) na danou experimentální jednotku (časový úsek, plochu apod.). V Poissonově rozdělení tuto střední hodnotu počtu jevů X označujeme jako λ . Parametr λ je jediným parametrem tohoto rozdělení.

Tab. 1. Základní přehled postupů pro hodnocení četnosti kategorií.

Binomické rozdělení	Sledujeme výskyt jevu X v n opakováních experimentu (výskyt jevu X u n jedinců, pacientů, buněk...)
• hodnocený parametr π	$p = X/n$ vyjadřuje podíl sledovaných jednotek, u kterých nastal daný jev (takto počítané p je bodovým odhadem π)
• interval spolehlivosti pro π	určí pravděpodobnostní hranice výskytu hodnot p v cílové populaci; znalost dolní a horní hranice pro výskyt daného jevu v populaci má velký interpretační význam
• testy hypotéz o hodnotě π	pro tyto hypotézy se využívá tzv. binomický test („binomial test“). Srovnání výskytu jevu ve dvou skupinách pacientů zde vede k testování hypotézy $H_0: \pi_1 = \pi_2$.
Poissonovo rozdělení	Sledujeme náhodný výskyt jevu X v n definovaných experimentálních jednotkách (např. definovaná plocha kůže nebo časové intervaly)
• hodnocený parametr λ	vyjadřuje průměrný počet pozorovaných jevů na jednu definovanou experimentální jednotku; tak lze hodnotit jevy vzácné i relativně časté – podmínkou je náhodnost výskytu
• interval spolehlivosti pro λ	určí pravděpodobnostní hranice výskytu hodnot λ v cílové populaci; znalost dolní a horní hranice pro výskyt jevu ve sledované jednotce má velký interpretační význam
• testy hypotéz o hodnotě λ	srovnání výskytu jevu ve dvou skupinách sledovaných jednotek zde vede k testování hypotézy $H_0: \lambda_1 = \lambda_2$

Výše uvedené připomenutí definic se možná jeví jako příliš matematické a plně symbolů. Přesto jde o běžné modely, které mají v hodnocení klinických dat velmi významné místo. Uvedme dva příklady, které mluví samy za sebe: hodnocení podílu pacientů, kteří dosáhnou po terapii určité léčebné odpovědi, nebo sledování výskytu časných nebo pozdních komplikací po léčbě v daných časových intervalech. Úkol srovnat statisticky dvě skupiny pacientů v podílu dosažené léčebné odpovědi je jistě smysluplný a potřebujeme pro něj vhodný statistický test. Avšak všechny testy, které jsme dosud prošli, jsou zde nevhodné, neboť jsou definovány pro jiná rozdělení sledované veličiny. Samotný princip hodnocení nicméně zůstává stejný. Známe-li tedy příslušné postupy, není problém je na počty četností správně aplikovat. Tab. 1 shrnuje daný problém v termínech, které odpovídají například již probranému hodnocení aritmetického průměru.

V následující části kapitoly přiblížíme čtenářům hlavní postupy těchto hodnocení. Pro laického hodnotitele totiž opět může být kamenem úrazu nalezení správného vztahu nebo postupu výpočtu. I renomované softwarové produkty často kapitoly tzv. frekvenční statistiky umísťují v jiných modulech než např. testy o aritmetickém průměru; uživatel tedy musí vědět, co chce hledat a proč. Testy o parametru Poissonova

rozdělení bývají mnohdy dokonce ignorovány. Nevnímejte tedy níže uvedené vztahy jako nutné zlo, ale jako instruktivní nástroj pro realizaci velmi potřebných výpočtů.

Výpočet intervalu spolehlivosti pro parametr π binomického rozdělení

Výpočet s aproximací na normální rozdělení

$$p - z_{1-\alpha/2} \times \sqrt{\frac{p(1-p)}{n-1}} \leq \pi \leq p + z_{1-\alpha/2} \times \sqrt{\frac{p(1-p)}{n-1}}$$

Kde p je bodový odhad π , n velikost vzorku a $z_{1-\alpha/2}$ kvantil normálního rozdělení pro požadovanou šířku intervalu spolehlivosti (např. 1,96 pro 95% interval spolehlivosti). Aproximaci na normální rozdělení můžeme využít u výběrů většího rozsahu, kde platí $np > 10$ a $n(1-p) > 10$. U menších výběrů nelze tento výpočet využít.

Výpočet bez aproximace na normální rozdělení (asymetrický interval spolehlivosti)

Pro spodní hranici intervalu:

$$L_1 = \frac{r}{r + (n-r+1) \times F_{\frac{\alpha}{2}}^{(v_1;v_2)}}$$

se stupni volnosti F rozdělení

$$v_1 = 2(n-r+1); \quad v_2 = 2r$$

Pro horní hranici intervalu:

$$L_2 = \frac{(r+1) \times F_{\frac{\alpha}{2}}^{(v_1;v_2)}}{n-r + (r+1) \times F_{\frac{\alpha}{2}}^{(v_1;v_2)}}$$

se stupni volnosti F rozdělení

$$v_1 = 2(r+1) = v_2 + 2; \quad v_2 = 2(n-r) = v_1 - 2$$

Kde r značí počet nastání jevu ve vzorku o velikosti n a $F_{1-\alpha/2}^{v_1,v_2}$ kvantil F rozdělení pro požadovanou šířku intervalu spolehlivosti se stupni volnosti v_1, v_2 . Rozdělení F je Fisher-Snedecorovo rozdělení, pro které lze bez problémů nalézt kvantily například i v MS Excel, jediné co potřebujeme znát, je počet stupňů volnosti v_1, v_2 .

Výpočet intervalu spolehlivosti bez aproximace na normální rozdělení lze doporučit pro vzácnější nebo naopak časté jevy, kde se hodnota π blíží hranici 0 nebo 1. V takovém případě může (zvláště u menších výběrů) výpočet s aproximací na normální rozdělení vést k nesmyslným hranicím intervalu spolehlivosti menším než 0 a větším než 1. Pomocí kvantilů rozdělení F získáme asymetrické intervaly spo-

Tab. 2. Ukázka výpočtu intervalů spolehlivosti pro parametry binomického a Poissonova rozdělení*.

Zadání příkladu	Vstupní hodnoty (výsledek sledování)	Výpočet 95% intervalu spolehlivosti
Binomické rozdělení		
<ul style="list-style-type: none"> sledujeme dvě skupiny (A, B) pacientů po určité terapii. Hodnotíme, u jakého podílu pacientů se vyskytne po zákroku nauzea 	skupina A: $n = 100$ pacientů, celkem u 30 výskyt nauzei: $p = \frac{30}{100} = 0,3$	$0,30 \pm 1,96 \times \sqrt{\frac{0,30 \times 0,70}{99}} = 0,30 (0,21; 0,39)$
	skupina B: $n = 100$ pacientů, celkem u 80 výskyt nauzei: $p = \frac{80}{100} = 0,8$	$0,80 \pm 1,96 \times \sqrt{\frac{0,80 \times 0,20}{99}} = 0,80 (0,72; 0,88)$
Poissonovo rozdělení		
<ul style="list-style-type: none"> sledujeme v čase dvě skupiny (A, B) pacientů s hemofilii. Hodnotíme сумární počet krvácivých epizod za období jednoho roku 	skupina A: $n = 20$ pacientů, celkem 130 krvácivých epizod; průměrný počet epizod na pacienta je: $\bar{x} = \hat{\lambda} = \frac{130}{20} = 6,5$	$\bar{x} \pm 1,96 \times \sqrt{\frac{6,5}{20}} = 6,50 (5,38; 7,62)$
	skupina B: $n = 30$ pacientů, celkem 180 krvácivých epizod; průměrný počet epizod na pacienta je: $\bar{x} = \hat{\lambda} = \frac{180}{30} = 6,0$	$\bar{x} \pm 1,96 \times \sqrt{\frac{6,0}{30}} = 6,00 (5,12; 6,88)$
*Intervaly spolehlivosti přinášejí klinicky využitelnou informaci. Umožňují nepracovat pouze s bodovým odhadem „procenta nějak postižených pacientů“, ale ukazují, jaké má tento odhad hranice při relevantní spolehlivosti. Grafické srovnání intervalů spolehlivosti je uvedeno na obr. 1.		

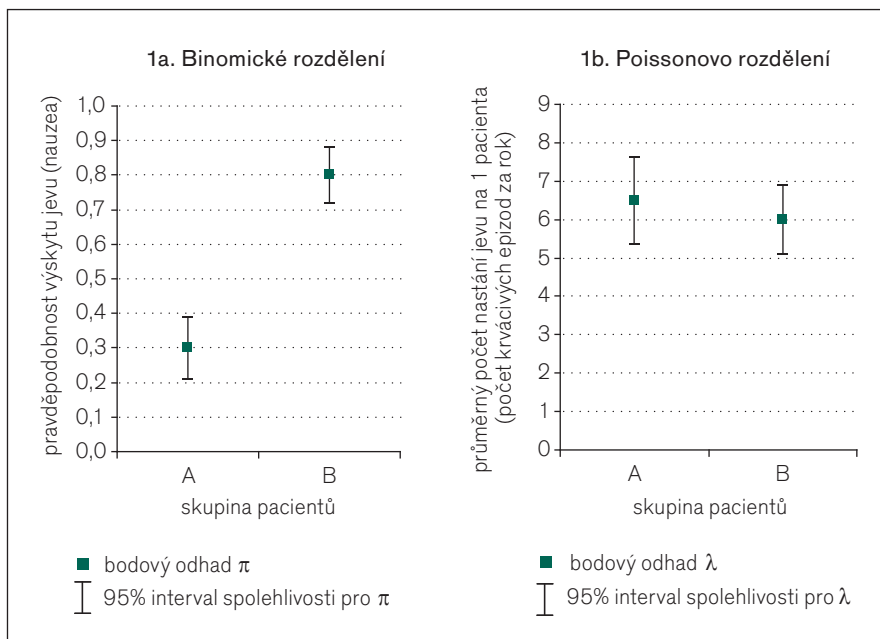
lehlivosti, které lépe odpovídají realitě. Použití tohoto výpočtu se tedy doporučuje, když očekáváme hodnoty π nižší než 0,2 nebo vyšší než 0,8.

Výpočet intervalu spolehlivosti pro parametr λ Poissonova rozdělení

Výpočet s aproximací na normální rozdělení

$$\bar{x} - z_{1-\alpha/2} \times \sqrt{\frac{\bar{x}}{n}} \leq \lambda \leq \bar{x} + z_{1-\alpha/2} \times \sqrt{\frac{\bar{x}}{n}}$$

Kde \bar{x} je průměrný počet výskytů jevu na experimentální jednotku, tedy bodový odhad střední hodnoty výskytu jevu na experimentální jednotku (λ), n počet těchto jednotek a $z_{1-\alpha/2}$ kvantil normálního rozdělení pro požadovanou šířku intervalu spolehlivosti (např. 1,96 pro 95% interval spolehlivosti).



Obr. 1. Ukázka grafického srovnání intervalů spolehlivosti pro parametr binomického (1a) a Poissonova rozdělení (1b) – data z příkladů v tab. 2.

Skupina	Počet pacientů	Počet pacientů s nauzeou
A	100	30
B	100	80

- Sledujeme dvě skupiny pacientů (A, B) po určité terapii. Hodnotíme u jakého podílu pacientů se vyskytne po určité terapii nauzeou. $n_1(A) = 100, n_2(B) = 100$
- Nulová hypotéza: Pravděpodobnost výskytu nauzeou je shodná u obou sledovaných skupin pacientů.
- Je spočtena pravděpodobnost výskytu nauzeou ve skupinách pacientů
 $p_1 = \frac{30}{100} = 0,3 \quad p_2 = \frac{80}{100} = 0,8$
- Pro testování hypotézy je použito binomického testu pro dva výběry

$$Z = \frac{|p_1 - p_2|}{\sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{n_1} + \frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{n_2}}} \quad \text{kde } \bar{p} = \frac{n_1 \times p_1 + n_2 \times p_2}{n_1 + n_2}$$
- Po dosažení do vztahu:

$$Z = \frac{|0,30 - 0,80|}{\sqrt{\frac{0,55(1-0,55)}{100} + \frac{0,55(1-0,55)}{100}}} \quad \bar{p} = \frac{100 \times 0,30 + 100 \times 0,80}{100 + 100}$$
- Získáme testovou statistiku $Z = 7,11$
- Kritická hodnota testové statistiky Z pro $\alpha = 0,05$ je $Z_{0,975} = 1,96$
- Hodnota $Z = 7,11$ je větší než nalezená kritická hodnota $Z_{0,975} = 1,96$, což vede k zamítnutí nulové hypotézy
- Závěr:** Na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ byl prokázán statisticky významný rozdíl v pravděpodobnosti výskytu nauzeou u pacientů skupiny A a B

Příklad 1. Ukázka výpočtu binomického testu pro srovnání relativních četností jevu ve dvou skupinách pacientů.

Skupina	Počet pacientů	Počet krvácivých epizod za rok (r)
A	20	130
B	30	180

- Sledujeme v čase dvě skupiny pacientů s hemofilii (A, B). Hodnotíme sumární počet krvácivých epizod u pacientů za období jednoho roku (r)
 $n_1 = 20$; $r_1 = 130$; $n_2 = 30$; $r_2 = 180$
- Nulová hypotéza: Průměrný počet krvácivých epizod na jednoho pacienta je shodný u obou sledovaných skupin pacientů
- Je spočten průměrný počet krvácivých epizod na pacienta za období jednoho roku
 $\bar{x}_1 = \frac{130}{20} = 6,5$ $\bar{x}_2 = \frac{180}{30} = 6,0$
- Pro testování hypotézy je použito testu

$$Z = \sqrt{\frac{(r_1 - n_1 \hat{\lambda})^2}{n_1 \hat{\lambda}} + \frac{(r_2 - n_2 \hat{\lambda})^2}{n_2 \hat{\lambda}}}$$
 kde $\hat{\lambda} = \frac{r_1 + r_2}{n_1 + n_2}$
- Po dosazení do vztahu:

$$Z = \sqrt{\frac{(130 - 20 \times 6,2)^2}{20 \times 6,2} + \frac{(180 - 30 \times 6,2)^2}{30 \times 6,2}}$$
 $\hat{\lambda} = \frac{130 + 180}{20 + 30} = 6,2$
- Získáme testovou statistiku $Z = 0,70$
- Kritická hodnota testové statistiky Z pro $\alpha = 0,05$ je $z_{0,975} = 1,96$
- Hodnota $Z = 0,70$ je menší než nalezená kritická hodnota $z_{0,975} = 1,96$, což nevede k zamítnutí nulové hypotézy.
- Závěr:** Na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ nelze zamítnout nulovou hypotézu o shodě průměrného počtu krvácivých epizod na pacienta za rok mezi skupinami A a B.

Příklad 2. Ukázka výpočtu testu srovnávajícího počet nastání jevu (Poissonovo rozložení) ve dvou skupinách pacientů.

Výpočet bez aproximace na normální rozdělení (asymetrický interval spolehlivosti)

Pro spodní hranici intervalu:

$$L_1 = \frac{\chi^2_{\alpha/2} \cdot v_1}{2}$$

se stupni volnosti χ^2 rozdělení $v_1 = 2n$

Pro horní hranici intervalu:

$$L_2 = \frac{\chi^2_{1-\alpha/2} \cdot v_2}{2}$$

se stupni volnosti χ^2 rozdělení $v_2 = 2n + 2$

Kde n je velikost vzorku a $\chi^2_{1-\alpha/2} \cdot v_1$ a $\chi^2_{\alpha/2} \cdot v_2$ kvantily χ^2 rozdělení pro požadovanou šířku intervalu spolehlivosti se stupni vol-

nosti v_1, v_2 . Rozdělení χ^2 je Pearsonovo rozdělení, jehož kvantily jsou běžně dostupné např. i v MS Excel.

Výpočet intervalu spolehlivosti bez aproximace na normální rozdělení slouží opět především pro menší výběry a pro situace, kdy je průměrný počet jevů na jednu hodnocenou jednotku velmi malý, až blížící se nule.

Příklady testů hypotéz o parametrech binomického a Poissonova rozdělení

Samotné srovnání intervalů spolehlivosti nemůže nahradit provedení statistického testu srovnávajícího dvě experimentální skupiny. Ukázky výpočtu takových testů pro binomické a Poissonovo rozdě-

lení jsou uvedeny v příkladech 1–2. Jak vidno, hypotézy o výskytu jevů v definované populaci experimentálních jednotek můžeme testovat standardním postupem včetně odečtení statistické významnosti.

Statistické testování četností kategorií může výrazně pomoci i při hodnocení vysloveně kvantitativních parametrů. Například řada výsledků laboratorních vyšetření je obtížně klinicky využitelná ve svém primárním měřítku. Často je výhodnější převést parametry na proměnné typu „ano/ne“ podle toho, zda hodnota překročila již poznanou hranici pro patologické stavy („cut-off“). Z měření kvantitativního markeru se tímto krokem stává sledování četnosti jevu (hodnota je/není v patologické oblasti).